

Dorina Rotaru  
**INFECȚIA NOSOCOMIALĂ BACTERIANĂ LA COPIII PREMaturi**  
*IMSP Institutul Mamei și Copilului (director Ștefan Gațcan, dr. med., conf. cercet.)*

**SUMMARY**

**NOSOCOMIAL INFECTION IN THE PRETERM BABY**

**Key words:** premature baby, nosocomial infection (NI), NICU.

**Background:** nosocomial infection is common for preterm baby in NICU.

**Aim of the study:** the study of the incidence, the clinical course and etiologic agents of NI in preterm infants within NICU.

**Results.** The morbidity structure in preterm infants shows that the third place is held by NI which has been established mainly in the first group in 50.6% of cases (38 children) ( $p < 0.001$ ). The mean duration of hospitalization for children with NI is 13.7 days long, compared to children who did not realize NI.

The bacteriological structure of NI shows that the first place is held by those infections caused by CONS - 28 cases (38%), the second place Kl. Pneumoniae - 13 cases (18%), the third place Ps. Aerogenosa - 9 cases (12%).

St. Epidermidis, Kl. Pneumoniae, Ps. Aerogenosa shows a sensitivity of 80% only for carbapenems, with a resistance value of 100% to 60% for the semi-synthetic penicillin, fluoroquinolones, aminoglycosides, and third generation cephalosporins.

**Conclusions.** NI incidence among LBW and ELBW children is 32.5%, with a predominance in the ELBW group of children, where this indicator reaches 50,6%. The predominant etiologic agents for NI are CONS bacteria.

**РЕЗЮМЕ**

**НОЗОКОМИАЛЬНАЯ ИНФЕКЦИЯ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ**

**Ключевые слова:** недоношенные дети, нозокомиальная инфекция (НИ), реанимация новорожденных.

**Цель изучения:** Изучение заболеваемости, клинического течения и возбудителей НИ у недоношенных детей в отделениях реанимация новорожденных.

**Результаты:** На третьем месте в структуре заболеваемости у недоношенных детей находится НИ, преобладая в группе детей с весом <1000г (38 детей/50,6% случаев) ( $p < 0.001$ ). Средняя продолжительность госпитализации детей с НИ на 13,7 дней дольше, по сравнению с детьми, которые не реализовали НИ.

Бактериологическая структура НИ выявила следующих возбудителей: на первом месте в 28 случаев (38%) коагулазонегативные стафилококки (CONS), на втором месте инфекции вызванные Kl. Pneumoniae - 13 детей (18%), на третьем месте инфекции вызванные Ps. aeruginosa - 9 случаев (12%).

Инфекции вызванные St. Epidermidis, Kl. Pneumoniae, Ps. aeruginosa чувствительны только в 80% случаев к антибиотикам группы карбапенемов, когда к антибиотикам из группы фторхинолонов, аминогликозидов и цефалоспоринов третьего поколения эти возбудители имеют устойчивость от 100% до 60%.

**Выводы:** Заболеваемость НИ среди недоношенных детей составляет 32,5%, с преобладанием в группе детей с весом <1000г, где этот показатель достигает 50,6%. Преобладающим возбудителем НИ являются коагулазонегативные стафилококки (CONS).

**Introducere**

Ratele înregistrate ale infecției asociate cu asistența medicală (IAAM) în îngrijirea neonatală oscilează de la 6 până la 8,9 la 1000 pacienți-zile [1, 2, 3]. În particular, nou-născuții cu greutate foarte mică la naștere (GFMN), cu o vârstă gestațională redusă sunt supuși unui nivel înalt de risc, deoarece necesită îngrijire mai îndelungată în secțiile de neonatologie, fiind expuși la intervenții și dispozitive mai invazive (cateterizarea vaselor centrale și periferice, intubarea

endotraheală, alimentarea parenterală etc) și având un sistem imunitar imatur, precum și niveluri reduse de anticorpi obținuți pe cale transplacentară.

**Tipurile de infecții asociate cu asistența medicală**

Reieșind din ultimele relatări științifice, infecțiile pe cale sangvină reprezintă peste trei pătrimi din toate infecțiile nosocomiale înregistrate în rândul nou-născuților[4-6, 7-11]. Perlman și colab.[12] au analizat un eșantion de 2935 nou-născuți internați în două

secții de terapie intensivă neonatală (TIN), în scopul identificării factorilor de risc pentru infecțiile pe cale sangvină asociate cu asistența medicală. Dintre acestea, 205 (cu greutatea la naștere de 1420 g)

s-au ales cu infecții pe cale sangvină (7%) în intervalul dintre 21,4 și 35,7 zile de viață. Factorii de risc identificați au inclus greutatea la naștere, cu 9% risc suplimentar la fiecare scădere cu 100 g, prezența unui cateter venos central (9.3% creștere a riscului comparativ cu copiii fără cateter) și alimentația parenterală totală [10, 13]. Aceste observații contrazic o relație a unui grup de autori din Brazilia, care au urmărit șase secții de terapie intensivă neonatală; timp de 10 ani [7]. În rândurile celor 6243 nou-născuți, infecțiile pe cale sangvină au fost cele mai frecvente, între cele 3603 cazuri de infecții asociate cu asistența medicală. Totuși, cu excepția infecțiilor primare pe cale sangvină, greutatea la naștere a constituit un parametru inexact pentru prognozarea infecțiilor asociate cu asistența medicală. Un studiu desfășurat anterior de același grup de cercetători a identificat alți factori de risc pentru infecțiile asociate cu asistența medicală într-o singură secție de terapie intensivă neonatală (1051 nou-născuți): utilizarea și durata ventilării mecanice, fracția potrivită de oxigen inspirat, durata administrării cateterului venos central și durata prelungită a spitalizării [14].

Unii autori au sugerat utilizarea cateterelor venoase centrale introduse periferic, în scopul reducerii riscului infecțiilor pe cale sangvină legate de cateterul venos central. În cazul utilizării în cadrul unui contingent foarte specific, supus riscului înalt (boala cardiacă congenitală), Tan și colab.[15] au relatat o incidență de 3,6 episoade la 1000 cateter-zile, cu debutul în medie la un termen de 37 zile. Este important de menționat că aceste catetere centrale introduse periferic sunt, de obicei, introduse pentru o perioadă mai scurtă (adică, 22,3 zile în studiul efectuat de Tan și colab.) [16] și, prin urmare, sunt mai puțin infectate comparativ cu alte catetere. Utilizând genotipizarea, Graham și colab.[17] au demonstrat că sursa infecțiilor ulterioare pe cale sangvină cu bacili Gram-negativi la nou-născuții cu greutatea foarte mică la naștere, este colonizarea pielii și intestinului. Deși acest lucru a fost deseori suspectat la nou-născuții foarte mici, legătura dintre starea purtătorului și sursa de infecție nu a fost demonstrată niciodată atât de clar ca în acest studiu.

Frecvența pneumoniei asociate cu utilizarea ventilatorului (VAP) la nou-născuți depinde de instituție și de gradul de prematuritate al bebelușului. Într-o analiză exhaustivă a pneumoniilor legate de ventilator, care a inclus secții de terapie intensivă neonatală, Foglia și colab. [18] au confirmat faptul că incidența acestor pneumonii la nou-născuți oscilează între 0 și 34,5, în dependență de greutatea la naștere, dar ei, de asemenea, accentuează dificultatea diagnosticării pneumo-

niilor legate de ventilator în rândul acestui contingent.

### Agenții patogeni

O analiză comprehensivă recentă a septicemiei neonatale oferă o descriere utilă a distribuției patogenilor în infecțiile sangvine din cadrul secției de terapie intensivă neonatală [19]. În cadrul grupului cu septicemie cu debut timpuriu, a predominat streptococul de grup B (47%), urmat de *Escherichia coli* (23%), specia *Staphylococcus* (13%) și agenții gram-negativi alții decât *E. Coli* (8%). Organismele predominante în grupul cu septicemie cu debut mai târziu au fost *stafilococii coagulazo-negativi* (CoNS) (39%), urmați de *E. coli* (9%) și *Candida albicans* (9%). Această constatare a fost confirmată de alți cercetători, aproape toate CoNS izolate fiind rezistente la metilicilină [20]. Bizzarro și colab.[19] a identificat o creștere semnificativă în cazurile cu debut târziu, începând cu 1979 și până în 2003, în cea mai mare parte, cu specii simbiote. Nu avem relatări recente privind VAP, dar un studiu din anul 2003 a relatat în cea mai mare parte culturi polimicrobiene cu *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp. și *Klebsiela* spp., ca organisme predominante [21].

În secția de terapie intensivă neonatală, 80% din nou-născuți sunt deja colonizați cu *S. aureus* către ziua a zecea, rezervorul principal fiind cordonul ombilical, urmat de piele, nazofaringe și tractul gastro-intestinal. *S. Aureus* rezistent la metilicilină (SARM) a devenit o problemă majoră. Un studiu recent din Taiwan a relatat că 41% din nou-născuți au fost colonizați cu SARM în unitatea de terapie intensivă neonatală și a estimat că 26% vor dezvolta infecții invazive [22]. O rată similară a infecției, de 21%, a fost identificată și într-un studiu realizat în Statele Unite [23]. Nou-născuții cu infecții SARM au o greutate mai mică la naștere și există o mai mare probabilitate să aibă nevoie de alimentație parenterală sau să le fie aplicat percutanat un cateter venos central și/sau un tub endotraheal la momentul infectării. Au apărut recent și date despre colonizarea cu SARM achiziționat în comunitate (SARM-AC) [24, 25]. SARM-AC este contractat de obicei prin contact la nivelul epidermei cu adulții colonizați, dar poate fi transmis și prin laptele mamei [26]. Infecțiile primare cu SARM-AC se localizează, de cele mai multe ori, pe piele sau în țesuturile moi, însă pot avea loc bacteriemia și infecții sistemice care pun viața în pericol, deseori asociate cu folosirea invazivă a dispozitivelor [27, 28, 29].

Infecțiile fungice invazive reprezintă o cauză emergentă a morbidității și mortalității la nou-născuții cu greutate foarte mică la naștere [30], cu o rată de incidență de 1-5% [31, 32]. Acestea sunt asociate cu o mortalitate mai înaltă decât infecțiile bacteriene invazive. Un studiu efectuat în instituțiile neonatale pentru a determina factorii de risc ai colonizării fungice și ai infecțiilor fungice a arătat că 14% dintre nou-născuții care sunt spitalizați pe o durată mai lungă de 5 zile

sunt colonizați cu *Candida* spp [33]. Colonizarea cu *Candida* a fost un factor de risc de infecție invazivă printre nou-născuții cu greutate foarte mică la naștere cu o mortalitate atribuibilă raportată de 12% [34]. Printre *Candida* spp., *C. Albicans* a fost specia cea mai des întâlnită, urmată de *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C lusitaniae*, *C. glabrata* și respectiv *C. Krusei* [35]. *C. parapsilosis* a fost izolată la până la 25% dintre nou-născuții cu greutate foarte mică la naștere [36]. Candidoza invazivă implică costuri mari pentru sistemul de sănătate. *Zaoutis și colab.* [34] a raportat că, deși nou-născuții cu greutate foarte mică la naștere, cu candidoză sistemică nu au stat mai mult timp la spital, costurile atribuibile acestora s-au ridicat oricum în medie la 39045 USD (95% CI, 1374-76715 USD). La rândul lor nou-născuții cu greutate la naștere de cel puțin 1000 g. au fost spitalizați pentru o perioadă mult mai lungă în același studiu, generând costuri atribuibile de 122302 USD (95% CI, 80457-164148 USD) [34].

Prevalența organismelor gram-negative producătoare de beta-lactamaze cu spectru extins variază de la o regiune geografică la alta. De exemplu, India raportează în mod repetat rate foarte înalte, între 87% (2003) și 58% (2007) [37]. Deși este mult mai mică în țările europene, o rată de până la 27% printre organismele gram-negative a fost totuși documentată în sudul Italiei [38]. Greutatea la naștere, vârsta de gestație, tratamentul antimicrobian și durata de spitalizare au fost identificate ca factori de risc pentru contractarea *K. Pneumonie* și *S.Marcescens* producătoare de beta-lactamaze cu spectru extins [39].

### IZBUCNIRILE

Importanța izbucnirilor depinde de numărul de pacienți afectați, contribuția patogenilor neobișnuiți, sursele neașteptate sau gravitatea îmbolnăvirilor. De cele mai multe ori, infecția este confirmată prin electroforeză pe gel și prin reacția în lanț a polimerazei și arată că este implicată o singură tulpină. Ca un patogen comun, *Staphylococcus* sp. este frecvent implicat în izbucnirile în neonatologie, de exemplu, ca infecții de piele. Sursele de infecție identificate recent includ de sticlă de ulei de migdale utilizat pentru masajul bebelușilor [40] și un lucrător medical, bolnav asimptomatic [41, 42] sau simptomatic [43]; observat frecvent, în alte cazuri sursa nu a fost identificată [44, 45].

Totuși, infecțiile cu stafilococ reprezintă o nouă provocare pentru nou-născuți din cauza apariției bacteriilor rezistente. Grupul SARM din zona Chicago au raportat experiența lor legată de izbucnirile SARM și au arătat că, pe o perioadă de 16 luni, au fost identificate 13 focare de infecție SARM în secția de terapie intensivă, fiind afectați 149 nou-născuți [23]. Printre ultimii, 21% au făcut infecții invazive și șase au decedat. Doar 2,4% din lucrătorii medicali ce au trecut screeningul au fost pozitivi la SARM în aceeași perioadă. Ce este interesant, factorii de risc de infecții

invazive au inclus greutatea mică la naștere ( $P < 0.01$ ) și o durată mai mică între internare și prima analiză de sânge pozitivă ( $P=0.03$ ). Ulterior, același colectiv de autori a publicat recomandări de consens pentru a preveni infecția și colonizarea cu SARM în secțiile de terapie intensivă. Aceștia au arătat, de asemenea, că anumite tulpini de SARM există în diferite spitale. Teoretic, schimbul de pacienți, părinți sau lucrători între spitale explică acest fenomen. McDonald și colab. [46] au demonstrat că transferul interinstituțional poate încuraja apariția izbucnirilor de SARM, pe când grupul nostru a raportat prima izbucnire neonatală documentată de SARM producător de leucocidină panton-valentine contractat din comunitate [25].

Alte rapoarte relevante din punct de vedere clinic referitoare la nou-născuți includ microorganismele pan-rezistente, cum ar fi cele gram-negative producătoare de beta-lactamaze cu spectru larg [47] sau *A. baumannii* pan-rezistente [48]. Aceste izbucniri de bacterii multidrog rezistente, sau acele rapoarte care descriu izbucniri de bacterii sau fungi neobișnuite [49, 50], au caracteristici comune: timpul necesar pentru identificarea problemei, dificultatea identificării sursei [51, 52], implementarea măsurilor complexe de control al infecției [23, 53] și eradicarea bacteriei [52]. În sfârșit, izbucnirile pot implica, de asemenea, viruși care pot cauza maladii benigne [54] sau pot avea un impact important asupra nou-născuților [55] sau atât asupra lucrătorilor medicali, cât și asupra nou-născuților [56]. De exemplu, Bhambhani și colab.[56] au raportat o izbucnire de Coxsackie B4 într-o secție de terapie intensivă care a cauzat artrită la 20 de nou-născuți și la 12 lucrători medicali într-o perioadă de 18 luni înainte de a fi identificată sursa, un rezervor de apă.

### Infecțiile și practicile de control

Studii recente au raportat succesul intervențiilor de reducere a infecțiilor pe cale sangvină. Un grup de medici a redus incidența infecțiilor pe cale sangvină de la 15.22 la 2.2 la 1000 de cateter-zile cu producerea unui sistem închis de tratament pe lângă îmbunătățirea îngrijirii cateterului [57]. Un grup de savanți brazilieni au redus în jumătate incidența infecțiilor pe cale sangvină prin promovarea unei strategii multimodale de instruire, care includea un chestionar despre cunoștințele referitoare la igiena mâinilor și procedurile de îngrijire a cateterului [58]. Un grup de cercetători elvețieni a redus semnificativ incidența infecțiilor transmise prin sânge, utilizând o campanie de promovare multimodală referitoare la igiena mâinilor, adaptată în mod specific pentru îngrijirea neonatală [59]. Ultimul studiu a fost valoros prin strategia ghidată de către percepția lucrătorilor medicali a riscului de contaminare a mâinilor cu patogeni microbieni și impactul infecțiilor nosocomiale asupra siguranței pacienților.

Analizele sângelui de la nou-născuți deseori sunt negative, în pofida septicemiei clinice evidente. Con-

nel și colab. [60] au arătat că atunci când analizele de sânge sunt corect efectuate probabilitatea mai mare este ca rezultatul să fie pozitiv. Doar două treimi din analizele de sânge de la nou-născuți cu o vârstă sub 1 lună erau adecvate, adică conțineau un volum de sânge corespunzător (corespundea vârstei) și era depus în sticla potrivită pentru analize. Această informație ar trebui să-i determine pe lucrătorii medicali să fie mai atenți atunci când iau sânge pentru analize de la nou-născuți. Izolarea patogenului responsabil cu testarea corespunzătoare a rezistenței este extrem de importantă la momentul când apare rezistența.

Bacteriile gram-negative, cum sunt *A. Baumannii* sau *P. Aeruginosa* multirezistentă au fost controlate în mod eficient prin utilizarea măsurilor simple de control al infecției, cum ar fi izolarea de contact, intensificarea igienei mâinilor, identificarea asistentelor și curățarea mediului cu produse adecvate [48].

Profilaxia infecțiilor nosocomiale cu antibiotice și preparate antifungice reprezintă un subiect de discuție recent în literatura de specialitate. Profilaxia cu fluconazol a fost eficientă în prevenirea infecției invazive cu *Candida* la nou-născuții cu greutate foarte mică la naștere [32, 61, 62]. Însă, ratele inițiale ale infecțiilor invazive erau înalte în anumite studii și profilaxia cu fluconazol s-ar putea să nu fie benefică în instituțiile cu prevalență mai mică a infecțiilor [61, 62, 63]. Mai mult decât atât, potențiala problemă cu rezistența care apare la azoli prin utilizarea acestui mod de profilaxie la nivel extins nu a fost încă suficient studiată. Indiferent de astfel de preocupări teoretice, profilaxia antifungică a devenit deja o practică răspândită în multe instituții. Până la 28% instituții neonatale din Marea Britanie și 34% din Statele Unite au raportat utilizarea profilaxiei sistemice sau topice/orale antifungice pentru nou-născuții cu greutate foarte mică la naștere în ultimii 2 ani [64, 65].

Spre deosebire de profilaxia cu fluconazol, utilizarea antibioticelor pentru prevenirea infecției arterei ombilicale și a VAP s-a dovedit a fi ineficientă [66, 67]. Un studiu randomizat cu administrarea intravenoasă de imunoglobuline cu conținut înalt de anticorpi împotriva *S.epidermidis* și *S.aureus* arată că aceste preparate nu au putut preveni infectarea pe calea sanguină [68]. Reducând durata terapiei cu antibiotice la nou-născuții la care se suspectează apariția septicemiei precoce însă, nu a avut loc nici un eveniment advers și poate reduce probabilitatea septicemiei tardive [69]. Aceasta subliniază beneficiul utilizării restricționate a antibioticului și în instituțiile neonatale.

Monitorizarea ratei infecțiilor este considerată actualmente importantă pentru o îngrijire a sănătății în siguranță. Deși ratele septicemiei timpurii sunt considerate a fi un indicator important al îngrijirii antepartum și intrapartum, supravegherea septicemiei târzii este necesară pentru a monitoriza calitatea îngrijirii în secțiile de terapie intensivă [70]. Dacă o asemenea

supraveghere a infecției nu este posibilă, studiile de prevalență pot ajuta la evaluarea condițiilor locale [71,72]. Haas și colab. [73] au propus un instrument computerizat de supraveghere pentru VAP în secțiile de terapie intensivă. Însă, deși valoarea negativă previzibilă era bună, valoarea pozitivă previzibilă era foarte joasă.

**Obiectivul studiului:** determinarea incidenței, riscurilor, agenților etiologici ai infecției nosocomiale la nou-născutul prematur.

**Materiale și metode:** în studiu au fost incluși 298 de copii prematuri, perioada de studiu ianuarie-octombrie 2012-2014.

**Materialele folosite:** fișele de observație ale acestor copii.

Datele analizelor de laborator:

- AGS cu calculul ANC (numărului total de neutrofile), raportul I/T, trombocitele,
- Echilibrul acido-bazic,
- Datele biochimice: proteina C-reactivă, glicemia,
- Datele imagistice – radiografia cutiei toracice și cavității abdominale,
- Substratele biologice la examenul bacteriologic și examenul sensibilității la antibiotice: hemocultura, aspiratul traheal, lichidul cefalorahidian

**Criteriile de includere în studiu pentru diagnosticul de sepsis nosocomial:**

Debut la 72 ore după naștere incluzând următoarele semne clinice:

- Febră (>38°C) sau instabilitatea temperaturii sau hipotermie
- Tahicardie (>200/min) sau episoade noi și în creștere de bradicardie (<80/min)
- TRC >2 sec
- Accese noi sau mai frecvente de apnee (>20 s)
- Acidoză metabolică inexplicabilă (BE >10 mmol/l)
- Hiperglicemie inexplicabilă (>7,8 mmol/l)
- Alte semne caracteristice pentru sepsis (culoarea tegumentelor, creșterea necesităților în O<sub>2</sub>, statut clinic instabil, apatie)

**Și (1) Sepsis stabilit clinic**

- Toate următoarele:
  - o Medicul deja a inițiat un tratament antibacterian pentru sepsis pentru cel puțin 5 zile
  - o Hemocultura nu a fost efectuată (imposibil de colectat)

- Lipsesc alte semne de infecție

**(2) Sepsis confirmat bacteriologic**

- o Este depistat agentul patogen din hemocultură sau lichidul cefalorahidian

**Sau** În hemocultură sau linie intravasculară a fost depistat stafilococul coagulazo-negativ în prezența datelor:

- proteina C-reactivă >20 mg/l
- Imature : raportul total de celule sangvine neutrofile > 0.2

- Trombocitopenie < 100.000
- Leucocitopenie < 5.000

**Rezultatele obținute.**În studiu au fost incluși 298 de copii prematuri, care au fost divizați în 2 loturi: **Lotul 1** – copii prematuri cu greutatea la naștere <1000 g – în total 75 (25,1%) copii și **Lotul 2** - copii prematuri cu greutatea la naștere 1000-1500 g – în total 223 copii (74,8%). În lotul 1 preponderent au fost copii cu termenul de gestație între 24 și 28 sg (62 de copii 82,6%), greutatea medie a acestor copii a fost 842,6 g. Retardul

creșterii intrauterine a fost stabilit în 16 cazuri (21,3%). Lotul 2, după termenul de gestație a cuprins preponderant copii prematuri în limitele 26-31 s.g. (175 de copii 78,4%), având greutatea medie de 1247,3 g, RDIU a fost înregistrat în 49 cazuri (21,9%). (tab. 1) În ambele loturi de studiu au prevalat fetele, și în ambele loturi nașterea s-a finalizat preponderent pe căi naturale. Letalitatea generală a fost mai mare în lotul 1 și a constituit 33,3% (25 de cazuri), comparativ cu lotul II unde acest indicator a fost determinat în 22 cazuri (9,8%)

Tabelul 1

**Caracteristica generală a loturilor de studiu**

TG (s.g.)	Nr. total copii – 298 copii				P
	Lotul 1 <999 g (total 75/25,1%)		Lotul 2 1000-1500g (total 223/74,8%)		
	Nr. absolut	%	Nr. absolut	%	
<b>24-25</b>	20	26,6	-	-	< 0.001
<b>26-28</b>	42	56	69	30,9	< 0.001
<b>29-31</b>	10	13,3	106	47,5	< 0.001
<b>32-33</b>	2	2,5	22	9,8	< 0.05
<b>34-36</b>	1	1,3	26	11,6	< 0.001
<b>Total</b>	75	100	223	100	
<b>RDIU</b>	16	21,3	49	21,9	
<b>Greutatea medie</b>	842,6	500-699g (nr 5) 700-999g(nr 71)	1247,3		
<b>Raport fem:masc</b>	40:35 1,1:1		117:106 1,1:1		
<b>Naștere vaginală</b>	49	65,3	149	66,8	
<b>Letalitatea generală</b>	25	33,3	22	9,8	< 0.001
<b>Letalitatea INC</b>	6	24	12	37,5	
<b>Maternitate</b>	63	85,3	156	69,9	< 0.05
<b>AVIASAN</b>	12	14,7	67	30	< 0.05
<b>Durata spitalizării (zile)</b>	3581		7480		
<b>0-33</b>	22	29,3	98	43,9	< 0.05
<b>34-50</b>	9	12	82	36,8	< 0.001
<b>51-67</b>	21	28	20	8,9	< 0.001
<b>&gt;67</b>	23	30,6	9	4	< 0.001
<b>Max. zile</b>	107		96		
<b>Media zile</b>	47,9		34		
<b>Durata de spitalizare cu INC</b>	2415		2767		
<b>Durata medie de spitalizare cu INC</b>	63		46,3		

Durata medie de spitalizare în lotul 1 a fost de 47,9 zile (durata maximă – 107 de zile), în lotul 2 durata medie de spitalizare a fost mai scurtă cu 13,9 zile și a alcătuit 34 zile (max – 96 de zile). Durata medie de spitalizare a copiilor cu INC din primul lot este cu 15,1 zile mai lungă, comparativ cu copiii cu masa <1000 g, dar care nu au realizat INC (47,9 vs 63 de zile). În lotul II durata medie de spitalizare a copiilor cu INC a fost cu 12,3 zile mai lungă comparativ cu copiii de aceeași categorie de greutate, dar care nu au realizat INC ( 34 vs 46,3 zile).

**I INC.** Din totalul copiilor studiați din ambele loturi agravarea stării clinice la copii s-a produs la 72

ore de viață (a 3-a zi de viață), dar poate debuta și la a 50-a zi de aflare în staționar (fig. 1).

**Diagnosticile clinice** (tab.2). Luând în considerare faptul că studiul s-a efectuat pe copii prematuri, pe primul loc în ambele loturi a fost sindromul detresei respiratorii (boala membranelor hialine), care la copiii din lotul 1 s-a diagnosticat în 82,6% cazuri (62 de copii) vs 53,8% (120 de copii) în lotul II. Pe locul II în structura morbidității sunt icterele cauzate de prematuritate, fără diferențe în ambele loturi: 73,3% vs 73,9%. Pe locul III se află infecția nosocomială, care a fost stabilită în lotul 1 în 50,6% cazuri (38 copii), iar în lotul 2 – în 26,5% cazuri (59 de copii). Letalitatea

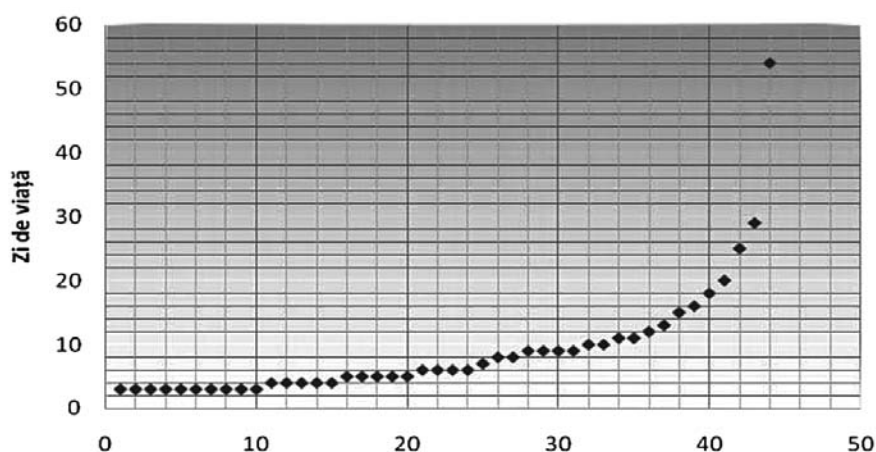


Fig. 1. Debutul (în zile) al cazurilor de INC

Tabelul 2

### Diagnosticile clinice în loturile de studiu

	Total 298 de copii				P
	Lotul 1 <999 g; (total 75/25,1%)		Lotul 2 1000-1500 g; (total 223/74,8%)		
	Nr. Abs	%	Nr. abs	%	
<b>BMH</b>	62	82,6	120	53,8	<0.001
<b>Hiperbilirubinemie</b>	55	73,3	165	73,9	>0.05
<b>IIU (±pneumonie ±meningită)</b>	23	30,6	49	21,9	<0.001
<b>HIV</b>	27	36	31	13,9	>0.05
<b>CAP</b>	16	21,3	30	13,4	>0.05
<b>RDIU</b>	16	21,3	49	21,9	>0.05
<b>DBP</b>	6	8	5	2,2	<0.05
<b>MCC</b>	3	4	1	0,4	<0.05
<b>Hepatită CMV</b>	1	1,3	1	0,4	>0.05
<b>INC</b>	38	50,6	59	26,5	<0.001
<b>Letalitatea INC</b>	6	24	12	37,5	>0.05
<b>Letalitatea generală</b>	25	33,3	32	14,3	<0.001

nemijlocită în urma INC în I lot a fost atestată în 6 cazuri (24% din letalitatea generală) și în lotul II - în 12 cazuri (37,5% din letalitatea generală).

**Structura clinică a infecției nosocomiale.** Din datele prezentate în tabelul 3 se observă că pe primul loc după incidență în structura INC se află sepsisul

tardiv, care este atestat cu preponderență în lotul I la 38 copii (50,6%), urmat de pneumonia nosocomială și EUN (34,2%). În lotul II, la fel, pe primul loc în structura INC se află septicemia - 59 de copii (26,5%), urmată de 20 cazuri de EUN (33,8%) și 13 cazuri (22,0%) de pneumonie nosocomială.

Tabelul 3

### Structura clinică a infecției nosocomiale

	Nr. total copii – 298 copii				P
	Lotul 1 <999 g; (Total 75/25,1%)		Lotul 2 1000-1500 g (Total 223/74,8%)		
	Nr. Abs	%	Nr. abs	%	
<b>Sepsis tardiv</b>	38	50,6	59	26,5	<0.001
• Sepsis tardiv clinic	22	57,8	38	64,4	>0.05
• Sepsis tardiv confirmat bacteriologic	16	42,1	21	49,1	>0.05
<b>EUN (± sepsis)</b>	13	34,2	20	33,8	>0.05
<b>Meningită (± sepsis)</b>	4	10,5	3	5,08	>0.05
<b>Pneumonie nosocomială (± sepsis)</b>	13	34,2	13	22,0	>0.05

### Structura bacteriologică a infecției nosocomiale.

Pe primul loc în structura bacteriologică a INC este infecția CONS - 28 cazuri (38%), pe locul II *Kl. Pneumoniae* - 13 cazuri (18%), pe locul III *Ps. Aerogenosa* – 9 cazuri (12%). Repartizarea agenților patogeni în funcție de colorarea după Gram: 49,1% cazuri floră gram-pozitivă : 50,6% cazuri floră gram-negativă.(fig.2).

**1. Septicemia.** Din totalul copiilor din lotul 1 la 38 (50,6%) s-a diagnosticat INC, dintre care sepsis nosocomial clinic la 22 copii (57,8%) și la 16 copii (42,1%) sepsis nosocomial confirmat bacteriologic. Pe când în lotul 2 INC au realizat 59 de copii (26,5% cazuri), dintre care sepsisul a fost confirmat bacteriologic la 21 copii (49,1% cazuri) (tab.3).

**Structura hemoculturilor.** Pe primul loc în hemocultura copiilor din ambele loturi a fost depistată infecția cauzată de stafilococii coagulazo-negativi (*St. Epidermidis* și *St. saprofiticus*). În lotul I, în 68,8% cazuri, septicemia a fost cauzată de germeni gram-pozitivi (11

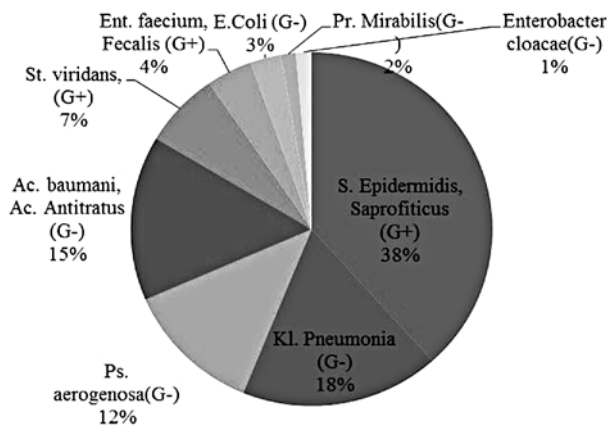


Fig. 2. Structura bacteriologică a infecției nosocomiale

cazuri), iar în lotul II germeii gram-pozitivi au cauzat septicemie în 71,4% cazuri (15 cazuri), deci în ambele loturi pe primul loc este infecția gram-pozitivă.

Tabelul 4

Structura bacteriologică a hemoculturilor în cazurile de sepsis tardiv

	Total 298 de copii				P
	Lotul 1 <999 g; (Total 75/25,1%)		Lotul 2 1000-1500 g; (Total 223/74,8%)		
	Nr. Abs	%	Nr. abs	%	
<b>Sepsis tardiv</b>	38	50,6	59	26,5	<0.001
<b>• Hemoculturi pozitive</b>	16	42,1	21	49,1	>0.05
- Stafilococ epidermidis (+)	6	27,2	11	52,3	>0.05
- A.baumani (-)	5	22,7	1	4,7	<0.05
- Klebsiela Pneumonia (-)	3	13,6	3	14,2	>0.05
- Streptococul viridans (+)	2	9,1	2	9,5	>0.05
- Stafilococul saprofiticus (+)	1	4,5	2	9,5	>0.05
- Enterococul faecium (+)	1	4,5			
- Enterococul Fecalis (+)	1	4,5			
- Proteus Mirabilis(-)	1	4,5			
- Pseudomonas aerogenosa(-)			1	4,7	
- Enterobacter cloacae(-)			1	4,7	

Pe locul doi în lotul I septicemia a fost confirmată prin depistarea *Ac. Baumani* cu o incidență de 22,7% (5 cazuri) pe când în lotul II *Kl. Pneumoniae* a cauzat septicemie în 3 cazuri (14,2%). (fig.3)

**St. Epidermidis** prezintă cea mai înaltă sensibilitate, de 80%, la Meropenem/Prepenem, urmat de o sensibilitate de 60% la gentamicină/amikacină, o rezistență de 100 la preparatele antibacteriene din grupa penicilinelor semisintetice și la cefalosporinele de generația a III-a. Cea mai mare sensibilitate *Kl. Pneumoniae* o are la Meropenem/Prepenem 80%, Amikacină/Gentamicină 60, cu o rezistență de la 100% la peniciline semisintetice și de 60% la cefalospirine de generația III. *Ac. Baumani* prezintă o sensibilitate de 100% doar la Meropenem/Prepenem, cu o rezistență de 100% la cefalosporinele de generația a III-a și fluorochinolone (fig.4).

### 2. Pneumoniile nosocomiale legate de ventilator.

Pneumoniile nosocomiale au fost diagnosticate în baza datelor clinice +clîșeului radiologic ± aspiratului traheal. Toți 29 copii (100%) au fost la ventilare artificială (VAP+CPAP). În lotul 1 au fost diagnosticate 13 pneumonii nosocomiale (34,2%), 4 din ele au fost confirmate și prin aspiratele traheale care au prezentat următoarea creștere: *Kl. pneumoniae* 1 caz (25%), *Ps. Aeruginosa* 2 cazuri (50%) și *Ent. fecalis* 1 caz (33,3%). În lotul 2, diagnosticul de pneumonie nosocomială a fost stabilit la 16 copii (27,1%), dintre care aspiratele traheale pozitive au fost confirmate la 14 copii (80%). Agenții patogeni depistați: *Ps. aeruginosa* 6 cazuri (42,8%) *S. epidermidis* 3 cazuri (21,4%), *Kl. pneumoniae* 2 cazuri (14,2%), și 2 cazuri de *E. Coli* (14,2%) (tab.6).

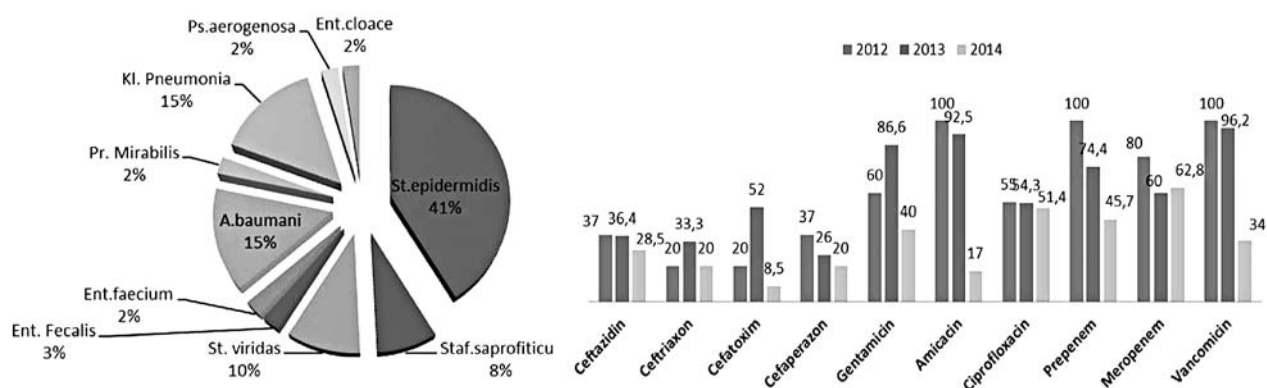


Fig. 3. Structura bacteriologică și sensibilitatea generală la antibiotice a hemoculturilor

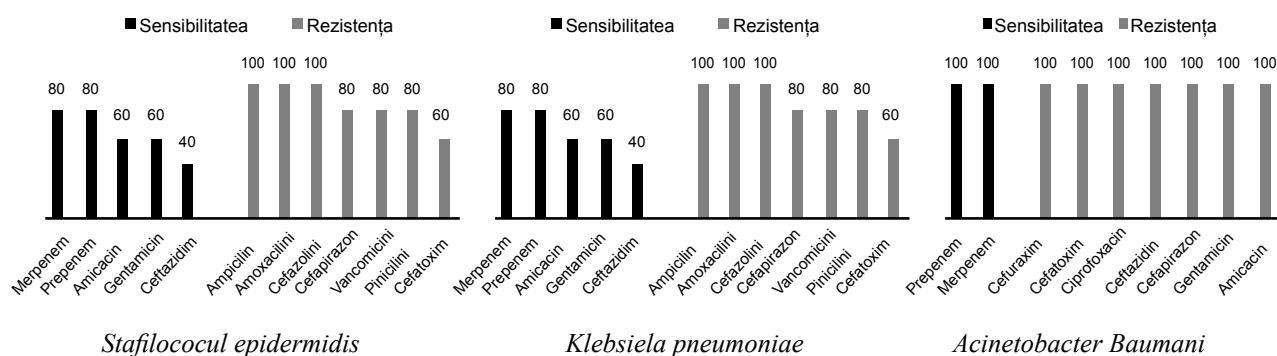


Fig. 4. Sensibilitatea/rezistența specifică la antibiotice a hemoculturilor

Tabelul 6

Structura bacteriologică a aspiratelor traheale

	Total 298 de copii				P
	Lotul 1 <999 g; ( Total 75/25,1%)		Lotul 2 1000-1500 g; ( Total 223/74,8%)		
	Nr. Abs	%	Nr. Abs	%	
<b>Pneumonie legată de VAP/CPAP</b>	13	34,2	16	27,1	>0.05
<b>Aspirate traheale</b>	4	30,7	14	23,7	>0.05
- <b>Kl. Pneumoniae</b>	1	25	2	14,2	>0.05
- <b>Ps. Aerogenosa</b>	2	50	6	42,8	>0.05
- <b>Ent. Fecalis</b>	1	25	-	-	
- <b>Staf. Epidermidis</b>	-	-	3	21,4	
- <b>Ac. Antitratus</b>	-	-	1	7,1	
- <b>E.Coli</b>	-	-	2	14,2	
<b>Durata medie VAP/±CPAP (zile)</b>	8,9		12,1		>0.05

Durata medie de aflare la suport respirator VAP/±CPAP a copiilor cu pneumonie nosocomială din lotul 1 a fost de 8,9 zile, comparativ cu lotul II unde aceasta a fost de 12,1 zile.

*Pseudomonas aeruginosa* din aspiratele traheale are o sensibilitate maximă de 80% la prepenem și 60% la ciprofloxacin, amikacină și gentamicină și o rezistență de 80% la cefalosporine de generația III. *Klebsiella pneumoniae* din aspiratele traheale are sensibilitate maximă de 88,8% doar la prepenem cu o

rezistență de 66,7-88,9% la cefalosporine de generația III, ftorhinolone și aminoglicozide (fig.5).

**Meningitele nosocomiale.** Copiilor cu suspexie la meningită tardivă a fost efectuată puncția lombară cu examenul bacteriologic al lichidului cefalorahidian. Clinic au stabilite 7 meningite tardive care toate au fost confirmate prin examenul bacteriologic. Culturile în 3 cazuri au fost pozitive la *Kl. Pneumoniae* și *S. Epidermidis* și s-a atestat 1 caz de *Ac. Baumannii*. (tab.7).



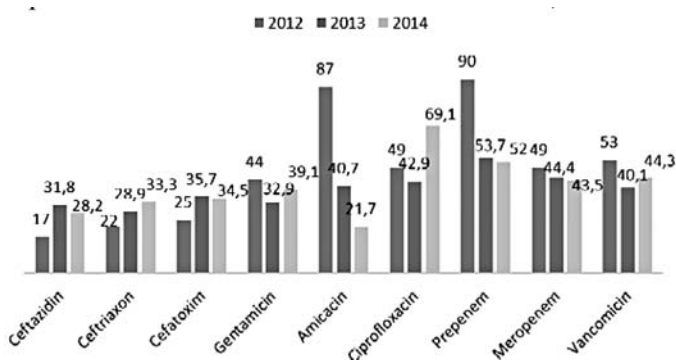
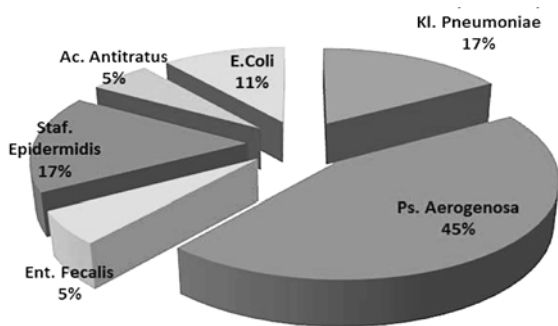


Fig. 5. Structura bacteriologică generală și sensibilitatea generală la antibiotice a aspiratelor traheale

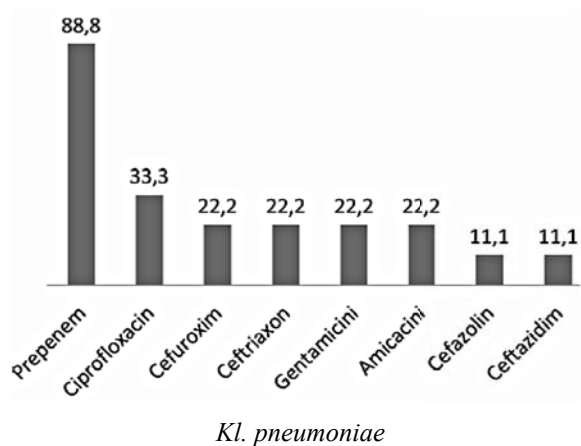
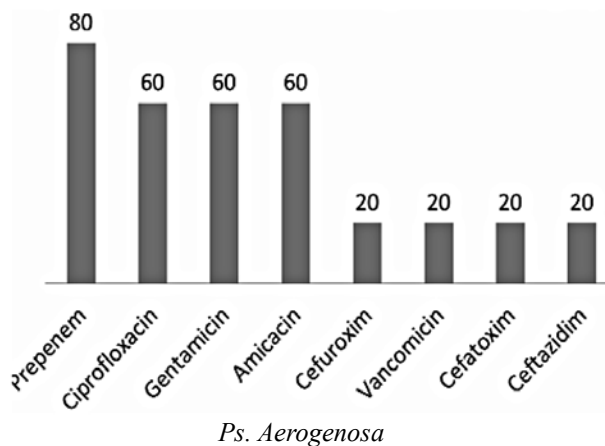


Fig. 6. Sensibilitatea specifică la antibiotice a aspiratelor traheale

Tabelul 7

Structura bacteriologică a LCR în cazurile de meningită în loturile de studiu

	Total 298 de copii				P
	Lotul 1 <999g; (Total 75/25,1%)		Lotul 2 1000-1500 g; (Total 223/74,8%)		
	Nr. abs	%	Nr. Abs	%	
<b>Meningită</b>	4	10,5	3	5,1	>0.05
<b>LCR</b>	13/2pozitive	15,4	10/5pozitive	50	>0.05
<b>Kl. pneumonia</b>	1	50	2	40	>0.05
<b>S. Epidermidis</b>	-	-	3	60	<0.05
<b>A. Baumani</b>	1	50			

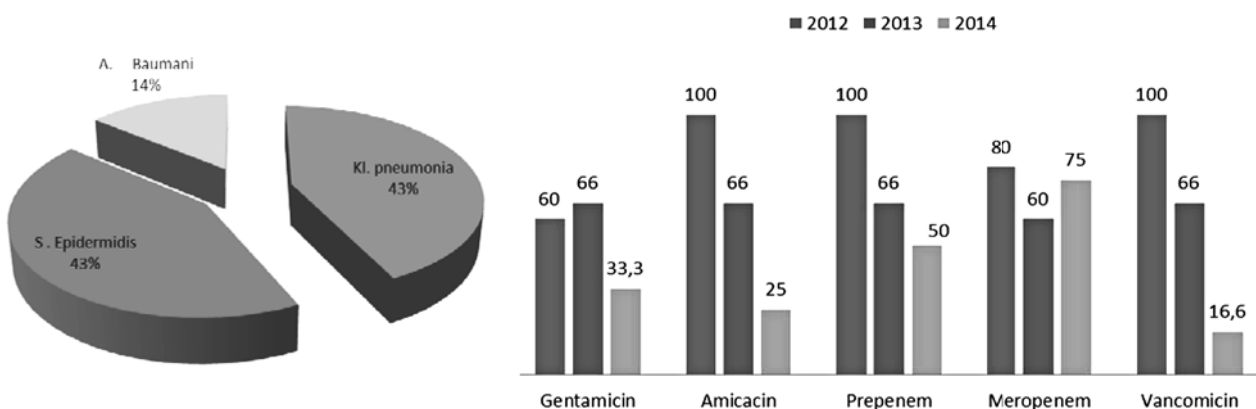


Fig. 7. Structura bacteriologică și sensibilitatea generală la antibiotice a LCR

*Kl. Pneumoniae* și *Ac. Baumannii* prezintă o sensibilitate doar de 75- 50% la Prepenem, Meropenem și Ticarcilin cu o rezistență, de la 100% la 85,7%, la cefalosporinele de generația III și aminoglicozide.(fig.6)

**Enterocolita ulceronecrotică.** Diagnosticul de EUN a fost stabilit în baza tabloului clinic și prin confirmare prin examen radiologic. În lotul I incidența

EUN a fost de 34,2% cazuri în lotul II – 37,2% cazuri. În 38,5% cazuri EUN a fost pe fond de septicemie ce a fost confirmată prin rezultat pozitiv al hemoculturii, în 80% cazuri factorul cauzal au fost germenii gram-negativi. În lotul II doar 2 cazuri (9,1%) au fost confirmate a fi pe fond de sepsis nosocomial, factorul cauzal în 100 au fost germenii gram-pozitivi.

Tabelul 8

Caracteristica cazurilor de EUN în loturile de studiu

	Total 298 de copii				P
	Lotul 1 <999 g (Total 75/25,1%)		Lotul 2 1000-1500 g (Total 223/74,8%)		
	Nr. abs	%	Nr. abs	%	
<b>EUN</b>	13	34,2	22	37,2	>0.05
<b>Hemoculturi</b>	17/5 pozitive	38,5	20/2pozitive	9,1	>0.05
<b>A.Baumani</b>	3	60			
<b>St.Viridans</b>	1	20			
<b>Kl.Pneumonia</b>	1	20			
<b>S.Epidermidis</b>			1	50	
<b>S.Saprofiticus</b>			1	50	

**Intervențiile invazive.** Infecțiile asociate cu asistența medicală sunt responsabile de morbiditatea și mortalitatea semnificativă în rândul nou-născuților din unitatea de terapie intensivă neonatală și duc la spitalizarea lor prelungită cu creșterea numărului de intervenții invazive și a duratei lor de utilizare, care la rândul lor expun copilul la reinfectări repetate. Astfel, pe timpul duratei de spitalizare copilul poate realiza INC de câteva ori. În lotul 1 utilizarea VAP-ului la copiii cu INC, comparativ cu prematurii care nu au realizat INC, dar la fel au necesitat VAP, a avut o durată de utilizare cu 2,0 zile mai lungă. Aceeași situație

se observă și în lotul 2 de copii, la care durata VAP la copiii cu INC a fost de 9,9 zile, fiind cu 8,1 zile mai lungă comparativ cu copiii ce nu au realizat INC. Suportul respirator prin CPAP la prematurii din lotul 1 care au realizat INC a fost cu 2,7 zile mai prelungit, comparativ cu copiii fără INC din același lot. Diferența duratei CPAP între subloturile de copii din lotul 2 a constituit 1,4 zile pentru copiii care au realizat INC.

Durata cateterismului vaselor periferice la copiii din loturile 1 și 2 care au realizat INC a fost în medie cu ~15 zile mai lungă, comparativ cu copiii ce nu au realizat INC (tab. 9).

Tabelul 9

Numărul de zile de utilizare a procedurilor invazive la copiii loturilor de studiu, cu și fără realizarea infecției nosocomiale

Procedee invazive și durata lor	Total 298 de copii					
	Lotul 1 <999 g (Total 75/25,1%)			Lotul 2 1000-1500 g (Total 223/74,8%)		
	Cu INC N =38	Fara INC N =37	Total N =75	Cu INC N =59	Fara INC N =164	Total N =223
<b>VAP</b>	65 zile 16 copii	37 zile 17 copii	102 zile 33 copii	278 zile 28copii	51 zile 23 copii***	326 zile 51 copii**
<b>În medie</b>	4,2 zile	2,2zile	3,1 zile	9,9 zile	1,8 zile	6,4 zile
<b>CPAP</b>	302 zile 33 copii	105 zile 20 copii**	407 53 copii	173 zile 40 copii	163 zile 60 copii***	344 zile 100 copii***
<b>În medie</b>	9,3 zile	5,8 zile	7,6 zile	4,3 zile	2,9 zile	3,4 zile
<b>COV</b>	107 zile 27 copil	111 zile 33copii*	216 zile 61 copii	85 zile 33 copii	91 zile 46 copii***	175 zile 78 zile***
<b>În medie</b>	3,9 zile	3,3 zile	3,5	2,8 zile	1,9 zile	2,2 zile
<b>CVP</b>	1023 zile 38 copii	480 zile 37 copii	1503 zile 75 copii	1606 zile 59 copii	1829 zile 159 copii*	3435 zile 218 copii*
<b>În medie</b>	26,6zile	12,1 zile	20,0	26,8 zile	11,3 zile	15,7

Pe numărul de copii, în loturi, între cei „cu INC” și „fără INC”; între loturi – la valori totale

\* p<0.05

\*\* p< 0.01

\*\*\* p< 0.001

## Discuții.

Îmbunătățirea managementului antenatal și a îngrijirilor intensive neonatale în ultimii 10 ani au schimbat prognosticul copiilor prematuri. Infecția nosocomială, care afectează până la 40% de nou-născuți din secțiile de reanimare și terapie intensivă, are un impact major asupra supraviețuirii neonatale cu o implicare majoră asupra cheltuielilor și creșterea costurilor pentru îngrijirea acestor copii. Nou-născuții prematuri încep viața în secțiile de reanimare neonatală și se colonizează cu flora rezistentă la bacterii. Imaturitatea imunologică (fagocitoză dereglată sau hipogamaglobulinemia), expunerea la proceduri invazive și spitalizarea de lungă durată predispun copiii cu GFMN la infecții nosocomiale. Terapia antimicrobiană și dispozitivele invazive, la fel, prezintă un factor de risc pentru INC. La majoritatea nou-născuților mecanismele de apărare nu sunt complet dezvoltate, de exemplu activitatea fagocitelor, sinteza imunoglobulinelor, funcția limfocitelor T. Deficiența imună este dependentă de termenul de gestație: cu cât termenul de gestație este mai mic cu atât predispunerea față de infecții este mai mare. Prematurii cu masa la naștere mai mică de 1500 g au risc de 3 ori mai mare de a realiza INC comparativ cu cei cu masa mai mare de 1500 g. Incidența INC în rândul copiilor cu GFMN și GEMN, conform studiului efectuat de noi, este de 32,5%, cu predominare în lotul copiilor cu GEMN, unde acest indicator atinge 50,6%.

Copiii prematuri cu masa la naștere mai mică de 1500 g (GFMN) au un risc sporit de morbiditate și mortalitate cauzat de imaturitate și alți factori adiționali, unul dintre care este retardul creșterii intrauterine. Retardul creșterii intrauterine în studiul nostru a fost înregistrat în 21,8% cazuri (65 de prematuri).

Infecțiile nosocomiale sunt asociate cu o morbiditate semnificativă și mortalitate crescută.

Tipul de infecție determină tipul de morbiditate. Meningita, de exemplu, poate avea ca rezultat patologii multiple majore, inclusiv pierderea auzului, dereglări vizuale, convulsii, paralizie cerebrală, dizabilități de învățare și retard mental. Orice combinație de aceste schimbări patologice modifică potențialul de viață al copilului. Pneumonia de ventilator determină schimbări pulmonare cronice cu implicarea răspunsului inflamator, necesitate suplimentară de oxigen și suport ventilator. Ca rezultat, copilul va avea nevoie de o spitalizare mai îndelungată, oxigen la domiciliu și supraveghere la un pneumolog pe termen lung. INC a crescut rata mortalității prin infecții sistemice prezentate prin șoc septic, hipotensiune arterială, scăderea perfuziei tisulare, acidoză, deces.

Rata mortalității la copiii care au dezvoltat INC, în special de septicemie și meningită constituie

de la 13% la 50%. Rata mortalității în caz de spitalizare timp de 98 de zile crește la 21%. Durata de spitalizare este invers proporțională cu termenul de gestație. Durata medie de spitalizare a copiilor cu INC din primul lot este cu 15,1 zile mai lungă, comparativ cu copiii cu masa mai mică 1000 gr, dar care nu au realizat INC (47,9 vs 63 de zile). În lotul II durata medie de spitalizare a copiilor cu INC a fost cu 12,3 zile mai lungă comparativ cu copiii de aceeași categorie de greutate, dar care nu au realizat INC (34 vs 46,3 zile). Letalitatea nemijlocită în urma INC în lotul I a fost în 6 cazuri (24% din letalitatea generală) și în lotul II s-a atestat în 12 cazuri (37,5% din letalitatea generală).

Cele mai frecvente infecții asociate de îngrijiri sunt: bacteriemia (infecții ale sângelui) urmate apoi de pneumonii și de infecții ale tractului gastrointestinal (EUN). Cel mai frecvent tip de infecție nosocomială sunt infecțiile legate de cateter. În mod similar cu datele din literatură, în prezentul studiu pe primul loc în ambele loturi de copii incidența cea mai mare a INC este pe contul sepsisului - 38 copii (50,6%) vs 59 (26,5%).

Pneumonia asociată de ventilator reprezintă de la 6,8% la 32,3% de INC din secțiile de reanimare neonatală. Rata pneumoniilor asociate de ventilator este de 0,7 la 2,2 la 1000 zile de ventilare. Termenul de gestație și greutatea la naștere sunt invers proporționale cu incidența acestor pneumonii. În studiul nostru incidența pneumoniilor asociate de ventilator a stabilită în lotul I - 13 cazuri (34,2%) vs lotul II - 13 cazuri (227%).

Cei mai frecvenți agenți patogeni cauzali ai INC în primele 30 de zile după naștere sunt: stafilococii coagulazo-negativi (CONS), stafilococul aureus, enterococii și bacteria enterică gram-negativă. După 30 de zile, stafilococii coagulazo-negativi rămân a fi cei mai frecvenți agenți patogeni, urmați de fungi, în particular *Candida*.

**Stafilococii coagulazo - negativi (CONS)** sunt responsabili de aproximativ 50% cazuri de sepsis legate de cateterism. Alți agenți patogeni sunt microorganismele gram-negative (~20%), *S. aureus* (4% - 9%), *Enterococii* (3% - 5%) și *Candida* (~10%). Aproximativ 40% din toate INC sunt cauzate de CONS și 5% din nou-născuți din secțiile de reanimare neonatală realizează bacteriemie cauzată de CONS. Acest agent patogen cauzează 40-50% de bacteriemii; 29% de infecții ale ochilor, urechilor, nasului; 19% de infecții ale pielii și țesutului adipos, 16% de pneumonii și 10% de infecții ale tractului gastrointestinal. Incidența exactă a infecțiilor cauzate de CONS nu este cunoscută din cauza contaminării dese a culturilor colectate. Factorii de risc pentru CONS includ: cateterul venos central, administrarea intravenoasă a lipidelor, ventilarea mecanică, alimentația parenterală. Pe locul I ca

agent cauzal INC în ambele loturi au fost infecțiile cauzate de CONS (*S. Epidermidis*, *S. Saprophyticus*) care prezintă cea mai înaltă sensibilitate, de 80%, la Meropenem/Prepenem, urmate de o sensibilitate de 60% la gheptamicină/amikacină, o rezistență de 100 la preparatele antibacteriene din grupa penicilinelor semisintetice și la cefalosporinele de generația a III-a.

***Klebsiella sp.***, în particular *K. pneumoniae* și *K. oxytoca*, este unul din agenții patogeni deseori întâlniți în cadrul secțiilor de reanimare neonatală fiind un agent cauzal al sepsisului, infecțiilor tractului urinar și pneumoniei. Recent *Klebsiella sp* producătoare de beta-lactamază cu spectru extins (ESBL) a fost identificată ca fiind rezistentă la a treia generație de cefalosporine. Untr-un studiu retrospectiv din Israel [75], *Klebsiella sp* cauzează 31% de sepsis neonatal tardiv. Conform unui reviu din Jamaica, *Klebsiella* a fost cel mai des agent cauzal al sepsisului la nou-născuți [76], Greenberg și colab. [77] în cadrul Centrului Medical Universitar Soroka 1986-1994 au efectuat un studiu retrospectiv privind sepsisul neonatal și meningita, rezultatele acestui studiu au demonstrat că *K. pneumoniae*, în 49 cazuri (20%) din 250 de copii studiați, a fost agentul cauzal al sepsisului și meningitei tardive la nou-născuți și rata mortalității în urma acestor patologii a fost de 29%. Factorii de risc sunt prematuritatea, greutatea foarte mică la naștere, perioada alichidiană mai mare de 24 de ore, operația cezariană sau nașteri instrumentale. Rezervoarele de *Klebsiella* sunt mâinile lucrătorilor medicali și tractul gastrointestinal al copilului. Multidrog-rezistența *Klebsiella* producătoare de beta-lactamază cu spectru extins este asociată cu rate înalte ale mortalității și morbidității neonatale [78-80]. Îmbunătățirea măsurilor controlului infecțios și limitarea administrării antibioticelor cu spectru larg limitează frecvența infecțiilor cauzate de acest agent patogen. Pe locul doi în structura cauzală a INC a fost determinată *Kl. Pneumoniae* - 13 cazuri (18%). ***Kl. Pneumoniae*** cea mai mare sensibilitate o are la Meropenem/Prepenem 80%, cu o rezistență de la 100% la 60% la peniciline semisintetice, fluorchinolone, aminoglicozide și cefalosporine de generația III.

***Pseudomonas aeruginosa*** este o cauză bine cunoscută a sepsisului, pneumoniei, conjunctivitei și endoftalmitei fiind asociată cu rate ridicate de mortalitate. Potențialele rezervoare pentru *P.aeruginosa* în reanimare nou-născuți includ echipamentele de resuscitare, umidificatoarele, incubatoarele, formulele de lapte, chiuvetele, apa de la robinet, copiii cu termen lung de spitalizare, mâinile personalului medical. Printre factorii de risc pentru infecția cu *P aeruginosa* se numără necesitatea în alimentație parenterală de lungă durată și tratamentul prelungit

cu antibiotice. Într-un reviu retrospectiv care a studiat sepsisul la nou-născuții internați în reanimarea neonatală a spitalului de copii King's Daughters din Norfolk, Virginia, perioada 1988-1997, s-au identificat 825 de cazuri de sepsis tardiv [81]. Nou-născuții cu sepsis cu *Pseudomonas* au avut un debut fulminant în 56% cazuri, 20 de copii din 36 (56%) au decedat în 48 de ore. Pe locul III ca agent cauzal a INC a fost determinat *Ps. Aerogenosa* – 9 cazuri (12%).

***Enterococii*** sunt o cauză ocazională al infecțiilor în reanimare neonatală. În general, 6% din cazuri din sepsisul cu debut tardiv, 5% din pneumonii, iar 9% din infecțiile chirurgicale sunt cauzate de specii de enterococi. Factorii de risc de colonizare a tractului gastrointestinal și cu dezvoltarea ulterioară a infecțiilor tardive includ: durata mare de spitalizare, utilizarea de lungă durată a cateterelor urinare și utilizarea prelungită de antibiotice. Izbucnirile cauzate de *E. faecium* rezistentă la vancomicină (VREF) au fost lichidate cu succes printr-o aseptizare calitativă, utilizarea limitată a vancomicinei, gruparea nou-născuților infectați / colonizați și respectarea precauțiilor de contact. Factorii de risc de VREF sunt tratament prelungit cu antibiotice și greutatea mică la naștere. *Enterococcus sp.* sunt rezistente la cefalosporine cu o moderată sensibilitate la doze mari de penicilină G și ampicilină în combinații cu aminoglicozide pentru sinergism.

Izbucnirile rămân a fi o problemă în secțiile de terapie intensivă și necesită o supraveghere continuă îndeaproape, un nivel înalt de suspiciune și disponibilitatea de a lansa investigații minuțioase ale izbucnirilor. Nou-născuții cu greutate foarte mică la naștere și cu greutate extrem de mică la naștere petrec perioade lungi în spital și aproape întotdeauna au nevoie de dispozitive invazive, amândoi fiind considerați a fi factori de risc de infecții nosocomiale. Cele mai importante infecții nosocomiale rămân a fi infecțiile pe cale sangvină cu stafilococi, enterobacterii și *Candida* în calitate de patogeni predominanți. Microorganismele multirezistente, în special SARM și bacteriile producătoare de beta-lactaze cu spectru larg, apar punând în pericol obiceiurile noastre antimicrobiene și supunând nou-născuții unui risc de infecții invazive. Intervențiile cum ar fi restricționarea antibioticelor sau utilizarea sistemelor de tratament închis sunt rezonabile în secțiile de terapie intensivă și aduc beneficii în ceea ce privește infecțiile nosocomiale. Intensificarea și aplicarea optimă a măsurilor elementare de control al infecției, cum ar fi igiena mâinilor, rămân a fi măsurile principale de prevenire asociate cu rezultatul îmbunătățit la pacient [74].

#### **Concluzii:**

1. Incidența INC în rândul copiilor cu GFMN și

GEMN este de 32,6%, cu predominare în lotul copiilor cu GEMN, unde acest indicator atinge 50,6% (<0.001).

2. Pe locul III în structura morbidității a copiilor cu GFMN și GEMN este infecția nosocomială care a fost stabilită în lotul I în 50,6% cazuri (38 copii), iar în lotul 2 – în 26,5% cazuri (59 de copii).(tab.2)

3. Letalitatea nemijlocită în urma INC în I lot a fost în 6 cazuri (24% din letalitatea generală) și în lotul II a fost depistată în 12 cazuri (37,5% din letalitatea generală). Fiecare al 2-3-lea copil cu masa mai mică de 1500 gr decedează în urma INC (tab.2)

4. În structura INC nu este o diferență dintre loturi referitor la structura INC: pe primul loc este septicemia (50,6% vs 26,5%) (<0.001), pe locul II se află EUN (34,2% vs 33,8%) și pe locul III sunt pneumoniile nosocomiale (34,2% vs 22,0%).(tab.3)

5. Aproximativ 50% de diagnostice de septicemie au fost confirmate prin hemocultură (42,1% vs 49,1%). Comparativ cu anii precedenți când diagnosticul de septicemie a fost confirmat în doar 22,2% cazuri, se observă o creștere a cazurilor confirmate bacteriologic. (tab.3)

6. În ambele loturi agentul cauzal al INC sunt stafilococii coagulazo-negativ (*St. Epidermidis* și *St. saprofiticus*). În lotul I în 68,8% cazuri septicemia a fost cauzată de germeni gram-pozitivi (11 cazuri), iar în lotul II germenii gram-pozitivi au cauzat septicemie în 71,4% cazuri (15 cazuri), deci în ambele loturi pe primul loc este infecția gram-pozitivă. Pe locul II în ambele loturi germenii cauzali a INC au fost microorganismele gram negative (lotul I *Ac. Baumannii* cu o incidență de 22,7% (5 cazuri) pe când în lotul II *Kl. Pneumoniae* a cauzat septicemie în 3 cazuri (14,2%).(tab.4)

7. Studiul sensibilității în dinamică (2012-2014) a determinat o scădere a sensibilității la carbapeneme, aminoglicozide și glicopeptide a agenților cauzali ai septicemiei.(fig.3)

8. Pneumoniile nosocomiale în ambele loturi au avut o incidență de 34,2% (lot I) vs 27,1% - lot II), în ambele loturi pe primul loc ca factori cauzali sunt germenii gram-negativi 75% (*Kl. Pneumoniae*, *Ps. Aeruginosa*, *E. Coli*).(fig. 5).

9. Studiul sensibilității aspiratelor traheale arată o descreștere a sensibilității la carbapeneme, aminoglicozide (fig. 5). *Pseudomonas aeruginosa* din aspiratele traheale are o sensibilitate maximă de 80% la prepenem, *Klebsiela pneumoniae* din aspiratele traheale are sensibilitate maximă de 88,8% doar la prepenem.

10. Meningitele tardive au fost cauzate în 3 cazuri (43%) de *Kl. Pneumoniae* și *S. Epidermidis* și 1 caz de *Ac. Baumannii* (14%). Studiul sensibilității a determinat o sensibilitate de doar 75- 50% la Prepenem, Meropenem și Ticarcilin cu o rezistență, de la 100% la 85,7%, la cefalosporinele de generația III și aminoglicozide (fig.6).

11. Diagnosticul de EUN a fost stabilit fără o diferență în ambele loturi ( 34,2% vs 37,2%), în 20% cazuri (7 copii) a fost demonstrată că EUN a fost apărută pe fond de septicemie, preponderent fiind cauzate de germeni gram-negativi - 4 cazuri (*A. Baumannii*, *Kl. pneumoniae*) (tab 8)

12. În ambele loturi INC mărește durata spitalizării practic cu 2 săptămâni (lot I - 15,1 zile vs 12,3 zile – lot II), durata lungă de spitalizare la rândul său mărește riscul reinfectării repetate. (tab.1).

13. În lotul I utilizarea VAP-ului la copiii cu INC a fost cu 2,0 zile mai lungă, iar în lotul II cu 8,1 zile mai lungă comparativ cu copiii ce nu au realizat INC. Durata cateterismului vaselor periferice la copiii din loturile 1 și 2 care au realizat INC a fost în medie cu ~15 zile mai lungă, comparativ cu copiii ce nu au realizat INC.

## Bibliografie

**1. Stover BH, Shulman ST, Bratcher DF, et al.** Nosocomial infection rates in US children's hospitals' neonatal and pediatric intensive care units. Am J Infect Control 2001; 29:152–157.

**2. Hentschel J, Brungger B, Studi K, Muhlemann K.** Prospective surveillance of nosocomial infections in a Swiss NICU: low risk of pneumonia on nasal continuous positive airway pressure? Infection 2005; 33:350–355.

**3. Schwab F, Geffers C, Barwolff S, et al.** Reducing neonatal nosocomial bloodstream infections through participation in a national surveillance system. J Hosp Infect 2007; 65:319–325.

**4. Contreras-Cuellar GA, Leal-Castro AL, Prieto R, Carvajal-Hermida AL.** Device-associated infections in a Colombian neonatal intensive care unit. Rev Salud Publica (Bogota) 2007; 9:439–447.

**5. El-Nawawy AA, Abd El-Fattah MM, Metwally HA, et al.** One year study of bacterial and fungal nosocomial infections among patients in pediatric intensive care unit (PICU) in Alexandria. J Trop Pediatr 2006; 52:185–191.

**6. Balkhy HH, Cunningham G, Chew FK, et al.** Hospital- and community-acquired infections: a point prevalence and risk factors survey in a tertiary care center in Saudi Arabia. Int J Infect Dis 2006; 10:326–333.

**7. Couto RC, Carvalho EA, Pedrosa TM, et al.** A 10-year prospective surveillance of nosocomial infections in neonatal intensive care units. Am J Infect Control 2007; 35:183–189.

**8. Elward AM, Fraser VJ.** Risk factors for nosocomial primary bloodstream infection in pediatric intensive care unit patients: a 2-year prospective cohort study. Infect Control Hosp Epidemiol 2006; 27:553–560.

**9. Jaballah NB, Bouziri A, Mnif K, et al.** Epidemiology of hospital-acquired bloodstream infections in a Tunisian pediatric intensive care unit: a 2-year prospective study. Am J Infect Control 2007; 35:613–618.

10. **Mireya UA, Marti PO, Xavier KV, et al.** Nosocomial infections in paediatric and neonatal intensive care units. *J Infect* 2007; 54:212–220.
11. **Raka L, Zoutman D, Mulliqi G, et al.** Prevalence of nosocomial infections in high-risk units in the University Clinical Center of Kosova. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27:421–423.
12. **Perlman SE, Saiman L, Larson EL.** Risk factors for late-onset health-care-associated bloodstream infections in patients in neonatal intensive care units. *Am J Infect Control* 2007; 35:177–182.
13. **Buckley J, Coffin SE, Lautenbach E, et al.** Outcome of *Escherichia coli* and/or *Klebsiella* bloodstream infection in children with central venous catheters. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28:1308–1310.
14. **Couto RC, Pedrosa TM, Tofani Cde P, Pedrosa ER.** Risk factors for nosocomial infection in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27:571–575.
15. **Tan LH, Hess B, Diaz LK, et al.** Survey of the use of peripherally inserted central venous catheters in neonates with critical congenital cardiac disease. *Cardiol Young* 2007; 17:196–201.
16. **Von Dolinger de Brito D, de Almeida Silva H, Jose Oliveira E, et al.** Effect of neonatal intensive care unit environment on the incidence of hospital-acquired infection in neonates. *J Hosp Infect* 2007; 65:314–318.
17. **Graham PL III, Della-Latta P, Wu F, et al.** The gastrointestinal tract serves as the reservoir for Gram-negative pathogens in very low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26:1153–1156.
18. **Foglia E, Meier MD, Elward A.** Ventilator-associated pneumonia in neonatal and pediatric intensive care unit patients. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20:409–425.
19. **Bizzarro MJ, Raskind C, Baltimore RS, Gallagher PG.** Seventy-five years of neonatal sepsis at Yale: 1928–2003. *Pediatrics* 2005; 116:595–602.
20. **Hira V, Sluijter M, Estevao S, et al.** Clinical and molecular epidemiologic characteristics of coagulase-negative staphylococcal bloodstream infections in intensive care neonates. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26:607–612.
21. **Apisarnthanarak A, Holzmann-Pazgal G, Hamvas A, et al.** Ventilator-associated pneumonia in extremely preterm neonates in a neonatal intensive care unit: characteristics, risk factors, and outcomes. *Pediatrics* 2003; 112: 1283–1289.
22. **Huang YC, Chou YH, Su LH, et al.** Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization and its association with infection among infants hospitalized in neonatal intensive care units. *Pediatrics* 2006; 118:469–474.
23. **Gerber SI, Jones RC, Scott MV, et al.** Management of outbreaks of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in the neonatal intensive care unit: a consensus statement. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27: 139–145.
24. **Ko KS, Park S, Peck KR, et al.** Molecular characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* spread by neonates transferred from primary obstetrics clinics to a tertiary care hospital in Korea. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27:593–597.
25. **Sax H, Posfay-Barbe K, Harbarth S, et al.** Control of a cluster of community-associated, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in neonatology. *J Hosp Infect* 2006; 63:93–100.
26. **Behari P, Englund J, Alcasid G, et al.** Transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to preterm infants through breast milk. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25:778–780.
27. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection among healthy newborns: Chicago and Los Angeles County, 2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006; 55:329–332.
28. **Denniston S, Riordan FA.** *Staphylococcus aureus* bacteraemia in children and neonates: a 10 year retrospective review. *J Infect* 2006; 53:387–393.
29. **Fortunov RM, Hulten KG, Hammerman WA, et al.** Evaluation and treatment of community-acquired *Staphylococcus aureus* infections in term and late-preterm previously healthy neonates. *Pediatrics* 2007; 120:937–945.
30. **Benjamin DK Jr, Stoll BJ, Fanaroff AA, et al.** Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates, and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months. *Pediatrics* 2006; 117:84–92.
31. **Clerihew L, Lamagni TL, Brocklehurst P, McGuire W.** Invasive fungal infection in very low birth-weight infants: national prospective surveillance study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006; 91:F188–F192.
32. **Clerihew L, Austin N, McGuire W.** Prophylactic systemic antifungal agents to prevent mortality and morbidity in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (4):CD003850.
33. **Farmaki E, Evdoridou J, Pouliou T, et al.** Fungal colonization in the neonatal intensive care unit: risk factors, drug susceptibility, and association with invasive fungal infections. *Am J Perinatol* 2007; 24:127–135.
34. **Zaoutis TE, Heydon K, Localio R, et al.** Outcomes attributable to neonatal candidiasis. *Clin Infect Dis* 2007; 44:1187–1193.
35. **Fridkin SK, Kaufman D, Edwards JR, et al.** Changing incidence of *Candida* bloodstream infections among NICU patients in the United States: 1995–2004. *Pediatrics* 2006; 117:1680–1687.
36. **Clerihew L, Lamagni TL, Brocklehurst P, McGuire W.** *Candida parapsilosis* infection in very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007; 92:F127–F129.
37. **Jain A, Mondal R.** Prevalence and antimicrobial resistance pattern of extended spectrum beta-lactamase

producing *Klebsiella* spp isolated from cases of neonatal septicaemia. *Indian J Med Res* 2007; 125:89–94.

**38. Mammina C, Di Carlo P, Cipolla D, et al.** Surveillance of multidrug-resistant gram-negative bacilli in a neonatal intensive care unit: prominent role of cross transmission. *Am J Infect Control* 2007; 35:222–230.

**39. Crivaro V, Bagattini M, Salza MF, et al.** Risk factors for extended-spectrum beta-lactamase-producing *Serratia marcescens* and *Klebsiella pneumoniae* acquisition in a neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect* 2007; 67:135–141.

**40. Gras-Le Guen C, Fournier S, Andre-Richet B, et al.** Almond oil implicated in a *Staphylococcus capitis* outbreak in a neonatal intensive care unit. *J Perinatol* 2007; 27:713–717.

**41. Ocelli P, Blanie M, Sanchez R, et al.** Outbreak of staphylococcal bullous impetigo in a maternity ward linked to an asymptomatic healthcare worker. *J Hosp Infect* 2007; 67:264–270.

**42. Mean M, Mallaret MR, Andriani P, et al.** A neonatal specialist with recurrent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) carriage implicated in the transmission of MRSA to newborns. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28:625–628.

**43. Bertin ML, Vinski J, Schmitt S, et al.** Outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization and infection in a neonatal intensive care unit epidemiologically linked to a healthcare worker with chronic otitis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27:581–585.

**44. Bertini G, Nicoletti P, Scopetti F, et al.** *Staphylococcus aureus* epidemic in a neonatal nursery: a strategy of infection control. *Eur J Pediatr* 2006; 165: 530–555.

**45. Cimolai N.** Ocular methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in a newborn intensive care cohort. *Am J Ophthalmol* 2006; 142:183–184.

**46. McDonald JR, Carriker CM, et al.** Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* outbreak in an intensive care nursery: potential for interinstitutional spread. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26:678–683.

**47. Shenoy S, Hegde A, Dominic SR, et al.** An outbreak of extended spectrum beta-lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal intensive care unit. *Indian J Pathol Microbiol* 2007; 50:669–670.

**48. Chan PC, Huang LM, Lin HC, et al.** Control of an outbreak of pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii* colonization and infection in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28:423–429.

**49. Perniola R, Faneschi ML, Manso E, et al.** *Rhodotorula mucilaginosa* outbreak in neonatal intensive care unit: microbiological features, clinical presentation, and analysis of related variables. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25:193–196.

**50. van Asbeck EC, Huang YC, Markham AN, et al.** *Candida parapsilosis* fungemia in neonates: genotyping results suggest healthcare workers hands as source,

and review of published studies. *Mycopathologia* 2007; 164:287–293.

**51. Lee JK.** Two outbreaks of *Burkholderia cepacia* nosocomial infection in a neonatal intensive care unit. *J Paediatr Child Health* 2008; 44:62–66.

**52. Jhung MA, Sunenshine RH, Noble-Wang J, et al.** A national outbreak of *Ralstonia mannitolilytica* associated with use of a contaminated oxygen delivery device among pediatric patients. *Pediatrics* 2007; 119:1061–1068.

**53. Molina-Cabrillana J, Santana-Reyes C, Gonzalez-Garcia A, et al.** Outbreak of *Achromobacter xylosoxidans* pseudobacteremia in a neonatal care unit related to contaminated chlorhexidine solution. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26:435–437.

**54. Ray P, Sharma S, Agarwal RK, et al.** First detection of G12 rotaviruses in newborns with neonatal rotavirus infection at All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, India. *J Clin Microbiol* 2007; 45:3824–3827.

**55. Kusuhara K, Saito M, Sasaki Y, et al.** An echovirus type 18 outbreak in a neonatal intensive care unit. *Eur J Pediatr* 2007 [Epub ahead of print].

**56. Bhambhani V, Abraham J, Sahni M, et al.** Outbreak of Coxsackie B4 arthritis among newborns and staff of a neonatal unit. *Trop Doct* 2007; 37:188–189.

**57. Aly H, Herson V, Duncan A, et al.** Is bloodstream infection preventable among premature infants? A tale of two cities. *Pediatrics* 2005; 115:1513–1518.

**58. Lobo RD, Levin AS, Gomes LM, et al.** Impact of an educational program and policy changes on decreasing catheter-associated bloodstream infections in a medical intensive care unit in Brazil. *Am J Infect Control* 2005; 33:83–87.

**59. Pessoa-Silva CL, Hugonnet S, Pfister R, et al.** Reduction of healthcare associated infection risk in neonates by successful hand hygiene promotion. *Pediatrics* 2007; 120:e382–e390.

**60. Connell TG, Rele M, Cowley D, et al.** How reliable is a negative blood culture result? Volume of blood submitted for culture in routine practice in a children's hospital. *Pediatrics* 2007; 119:891–896.

**61. Manzoni P, Stolfi I, Pugnì L, et al.** A multicenter, randomized trial of prophylactic fluconazole in preterm neonates. *N Engl J Med* 2007; 356:2483–2495.

**62. McCrossan BA, McHenry E, O'Neill F, et al.** Selective fluconazole prophylaxis in high-risk babies to reduce invasive fungal infection. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007; 92:F454–F458.

**63. Manzoni P, Arisio R, Mostert M, et al.** Prophylactic fluconazole is effective in preventing fungal colonization and fungal systemic infections in preterm neonates: a single-center, 6-year, retrospective cohort study. *Pediatrics* 2006; 117:e22–e32.

**64. Clerihew L, McGuire W.** Antifungal prophylaxis for very-low-birth-weight infants: UK national survey. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007

- 65. Burwell LA, Kaufman D, Blakely J, et al.** Antifungal prophylaxis to prevent neonatal candidiasis: a survey of perinatal physician practices. *Pediatrics* 2006; 118:e1019–e1026.
- 66. Inglis GD, Jardine LA, Davies MW.** Prophylactic antibiotics to reduce morbidity and mortality in neonates with umbilical artery catheters. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD004697.
- 67. Inglis GD, Jardine LA, Davies MW.** Prophylactic antibiotics to reduce morbidity and mortality in ventilated newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD004338.
- 68. DeJonge M, Burchfield D, Bloom B, et al.** Clinical trial of safety and efficacy of INH-A21 for the prevention of nosocomial staphylococcal bloodstream infection in premature infants. *J Pediatr* 2007; 151:260–265.
- 69. Labenne M, Michaut F, Gouyon B, et al.** A population-based observational study of restrictive guidelines for antibiotic therapy in early-onset neonatal infections. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26:593–599.
- 70. Gray JW.** Surveillance of infection in neonatal intensive care units. *Early Hum Dev* 2007; 83:157–163.
- 71. Gravel D, Matlow A, Ofner-Agostini M, et al.** A point prevalence survey of healthcare-associated infections in pediatric populations in major Canadian acute care hospitals. *Am J Infect Control* 2007; 35:157–162.
- 72. Hajdu A, Samodova OV, Carlsson TR, et al.** A point prevalence survey of hospital-acquired infections and antimicrobial use in a paediatric hospital in north-western Russia. *J Hosp Infect* 2007; 66:378–384.
- 73. Haas JP, Mendonca EA, Ross B, et al.** Use of computerized surveillance to detect nosocomial pneumonia in neonatal intensive care unit patients. *Am J Infect Control* 2005; 33:439–443.
- 74. Walter Zingg, Klara M. Posfay-Barbeb and Didier Pittet.** Healthcare-associated infections in neonates; *Current Opinion in Infectious Diseases* 2008, 21:228–234
- 75. E. Leibovitz, et al.:** Sepsis at a neonatal intensive care unit: a four-year retrospective study (1989–1992). *Isr. J. Med. Sci.* 33:734 1997
- 76. Y. Bell, et al.:** Neonatal sepsis in Jamaican neonates. *Ann. Trop. Paediatr.* 25:293-296 2005
- 77. C.L. Pessoa-Silva, et al.:** Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal intensive care unit: risk factors for infection and colonization. *J. Hosp. Infect.* 53:198 2003
- 78. E. Roilides, et al.:** Septicemia due to multiresistant *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal unit: a case-control study. *Am. J. Perinatol.* 17:35 2000
- 79. P.W. Stone, et al.:** Attributable costs and length of stay of an extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* outbreak in a neonatal intensive care unit. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 24:601 2003
- 80. D. Greenberg, et al.:** A prospective study of neonatal sepsis and meningitis in Southern Israel. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 16:768 1997
- 81. M.G. Karlowicz, E.S. Buescher, A.E. Surka:** Fulminant late-onset sepsis in a neonatal intensive care unit, 1988–1997, and the impact of avoiding empiric vancomycin therapy. *Pediatrics.* 106:1387 2000.